

IX. 外科的治療-その他

椎弓根スクリュー挿入用カスタムガイドの胸椎 OPLL 手術症例への応用

研究分担者 藤林 俊介 京都大学整形外科講師

研究要旨 胸椎 OPLL に対する胸椎除圧固定術では、椎弓根スクリュー(以下 PS)を安全に挿入することが、手術の成否を左右する重要な因子の一つである。近年、三次元造形技術により作成した PS 挿入用カスタムガイドの有効性の報告が散見される。本研究では、独自のデザインのカスタムガイドを開発し、OPLL 手術症例 4 例で臨床評価を行った。その結果、ガイドを使用して挿入した胸椎 PS46 本すべてが正確に椎弓根内に挿入されており、本法の有効性、安全性が確認された。

A. 研究目的

胸椎 OPLL に対する胸椎除圧固定術は近年その有効性が評価され、胸椎 OPLL に対する手術法として一般的化しつつある。胸椎除圧固定術では、除圧はもちろんであるが、椎弓根スクリュー(以下 PS)を安全に挿入することが、手術の成否を左右する重要な因子の一つであり手術成績や周術期の合併症回避に直結する。近年大きく進歩した術中ナビゲーション技術などを正しく使用することで PS 挿入の正確性の大きな向上が期待できるが、手技が煩雑であり設定に時間を要す点、不適切な手技により正確性が損なわれる可能性がある点などの問題がある。近年、三次元造形技術により作成した三次元実体骨模型の術前計画や手術における有効性が報告されている。本研究では、この技術をさらに発展させ、患者個々の椎弓の形状に適合する PS 挿入用のカスタムガイドの開発を行い、胸椎 OPLL 患者における手術の際に使用してその有効性を評価した。

B. 研究方法

椎弓根螺子挿入を行う手術予定患者の脊椎 3D-CT 画像データを用い、螺子挿入方向

を三次元画像ソフト (VGstudioMAX2.0) 上で計画した。次に CT 画像の各画素に対する二値化を行い、骨形状データの抽出を行った。得られた骨形状データに適合するように螺子挿入を計画通りに行うカスタムガイドを三次元画像デザインソフト (FreeForm) 上で設計した。カスタムガイドと実体骨模型を三次元造形技術により造形し、骨模型上でカスタムガイドの操作性、適合性を確認した。術中の操作性、安全性を考慮し、カスタムガイドは選択的レーザー溶融法によるチタン製とした。

骨模型上でのシミュレーションで、カスタムガイドの操作性及び適合性についての最適化を行って最終デザインを確定した後、OPLL 患者 4 例について臨床評価を行った。各症例でカスタムガイドを使用して PS 挿入を行い、術後 CT 像により正確性を評価した。

(倫理面での配慮)

安全性及びプライバシーに十分に配慮した臨床試験プロトコルを作成、京都大学医学部医の倫理委員会の承認を得て臨床試験

を行った。

C. 研究結果

実際の手術における軟部組織の介在や設置の容易さという観点からは、ガイドと骨表面の接触面積は少ない方がよいが、その場合ガイドの安定性や適合性が低下する。骨粗鬆症例などでは、CT 画像の画質の問題から骨形状データ抽出の困難な例が存在し、接地面として利用できる部位に制限があった。これらの問題点を解決し、安定した骨表面への設置が可能となるようなガイド形状を設計した。CT 画像の二値化評価では、横突起や副突起などは症例にかかわらず閾値による形状変化が大きく、ガイドの骨接地部から除外した。手術の際の軟部組織介在の影響を少なくし、操作性を向上させるという観点から、ガイドの骨接地面積を可及的に減らしつつ、安定性や適合性は維持されるような形状設計を行った。最終デザインとして、直径 6mm の円形の接地部を左右椎弓に各 3ヶ所、棘突起に 1ヶ所設定することで、操作性と安定性を両立しうることが明らかになった。

臨床評価は、ガイドの使用について同意の得られた 4 例の OPLL 患者を対象とした。患者は全例女性、平均年齢は 55 才(36-77)であった。固定範囲はそれぞれ C6-T12、C7-T11、C7-T6、T2-5 であり、手術時間、出血量は平均 387 分、414g であった。ガイドを使用して挿入した胸椎 PS 数は合計 46 本であった。ガイドの安定性についての術中評価では、軟部組織切除が不十分な際にガイドの安定性が低下するケースがあったが、術中に判別可能であり、軟部組織切除を追加することで安定性が改善した。刺入

点の皮質骨の硬化を認める症例では、刺入部の開口が困難なケースがあり、専用のオールを作成した。従来法（術中透視または CT ベースのナビゲーション）にて挿入孔の確認をおこなった後 PS を挿入した。従来法による確認で、椎弓根からの逸脱など挿入孔に問題ありと判断されたケースは無く、ガイドで作成したすべての PS 孔にスクリーを挿入した。術後の CT 評価では、46 本の PS すべてが椎弓根内に正確に挿入されており、逸脱例はなかった。

D. 考察

胸椎 PS 挿入では、術中ナビゲーションなどにより正確性の向上が期待できる一方で、手技の煩雑さなどの問題がある。本研究で開発したカスタムガイドは、設置は容易であり、手技上の煩雑さもほとんどなく、それでいて非常に正確であった。術者にとっては PS 挿入のストレスが軽減されることで除圧操作に専念出来るという意味でも、手術の安全性向上に寄与する可能性があると考えられた。

ガイドの設計には、1 椎体 2PS あたり約 30 分程度を要し例えば 8 椎体 16 本の PS 挿入例では設計に 4 時間程度が必要となる。さらに、造形には 2 日程度必要であり、手間と時間がかかる点が今後の課題である。

一方で、術者自身がカスタムガイドの設計を行っているためガイドの設計自体が、手術のシミュレーションとなることで PS 挿入の正確性向上に寄与した可能性もあり、設計者と術者が異なる場合などにも応用可能かどうかなども今後検討していきたいと考えている。

E. 結論

患者個々の椎弓の形状に適合する胸椎 PS 挿入用のカスタムガイドについて、その形状の最適化と臨床評価を行った。臨床評価では、PS46 本での逸脱例なしという大変正確なものであった。

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記載。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

① 竹本充、藤林俊介、根尾昌志、中村孝志、他 “椎弓根スクリー挿入用テーラーメイドテンプレートの思春期特発性側彎症手術症例への応用” 第 41 回日本脊椎脊髄病学会、久留米、2012. 4. 19-21.

② 竹本充、藤林俊介、根尾昌志、中村孝志、他 “選択的レーザー溶融法によるチタン金属デバイスの開発と臨床応用” 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2012、仙台、2012. 11. 26-27.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

①特願 2010-276579 “椎弓根プローブの刺入を支援するガイド” 中村孝志、竹本充、藤林俊介他

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

びまん性特発性骨増殖症患者（DISH）に発生した脊椎損傷に関する研究

研究分担者 吉田宗人 和歌山県立医科大学整形外科教授

研究要旨 びまん性特発性骨増殖症（以下 DISH）に合併した脊椎損傷患者を後ろ向きに調査した。当院で治療した全脊椎損傷の約 1 割を占め、決してまれな病態ではなかった。本研究で明らかになった特徴は、高齢者に多く、軽微な外傷での発生し、胸椎での発生が多い。伸展型の損傷が多く、椎体レベルで骨折を来とし、不安定性を有する骨折をきたしていた

A. 研究目的

びまん性特発性骨増殖症（以下 DISH）を代表とする強直性脊椎に発生する脊椎損傷は重篤な障害を来すにもかかわらず、まとまった報告は非常に少ない。本研究では DISH に合併した脊椎損傷患者を後ろ向きに調査し、外傷形態の特徴を明らかにした。

B. 研究方法

2007 年 1 月～2012 年 6 月まで 5 年半の間、当院に救急搬送された脊椎損傷患者 407 名（男性 272 例、女性 135 例）のうち、DISH に関連する損傷患者の割合を調査し、それらの年齢、性別、罹患椎体、損傷形態（屈曲、伸展、その他）、受傷原因、受傷時 Frankel 分類、合併損傷を調査した。

（倫理面での配慮）

個人情報の保護に努め、独立したコンピューターにデータの保存を行った。

C. 研究結果

DISH に合併した脊椎損傷患者は 42 例（男性 27 例、女性 15 例）であり、平均年齢 76.0 ± 8.3 歳であった。罹患部位は頸椎 7 例、胸椎 24 例、腰椎 6 例、胸椎＋腰椎 4 例、頸椎＋胸椎 1 例に損傷を認めた。罹患椎体は

Th11,12 が各々 10 例と最も多く、胸椎移行部に 32 例とその大半が集中していた。受傷原因は、軽微な外傷が 15 例（35.7%）と最も多く、椎体レベルでの損傷が 38 例、椎間板レベルでの損傷が 4 例であった。損傷形態は伸展型 21 例、屈曲型 13 例、剪断力が働いたもの 3 例、軸椎歯突起骨折が 2 例、その他 3 例であった。25 例は 3 column に及ぶ不安定な骨折であった。当院初診時の神経脱落症状は Frankel A:3 例、B:6 例、C:5 例、D:2 例、E:26 例であった。保存的治療や骨折が放置されることで、神経脱落症状が出現したため、当院に受診した症例が 6 例存在した。合併損傷は血胸が 8 例と最も多かった。26 例に手術的治療、16 例に保存的治療を選択した。

D. 考察

DISH に合併した脊椎損傷は、全脊椎損傷の 1 割以上を占め、決してまれな病態ではなかった。損傷の特徴は、高齢者に多く、軽微な外傷で発生し、胸椎での発生が多い。伸展型の損傷が多く、椎体レベルで骨折を来とし、不安定性を有する骨折をきたしていた。本研究で明らかになった特徴は、今後の病態解明・治療法の一助となる可能性

がある。

E. 結論

DISH に発生する脊椎損傷は全脊椎損傷の約 1 割を占め、決してまれな病態ではなかった。本研究で明らかになった特徴は、高齢者に多く、軽微な外傷での発生し、胸椎での発生が多い。伸展型の損傷が多く、椎体レベルで骨折を来し、不安定性を有する骨折をきたしていた。

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記載。

G. 研究発表

1. 論文発表

岡田 基宏, 中川 幸洋, 山田 宏, 南出 晃人, 岩崎 博, 吉田 宗人 手術手技 私 のくふう 超音波骨メスを用いて後方進入前方骨化巣切除術を行った胸椎分節型後縦靭帯骨化症の 1 例: 臨床整形外科 47(7); 625-630, 2012.

2. 学会発表

遠藤 徹, 吉田 宗人, 山田 宏, 橋爪 洋, 中川 幸洋, 南出 晃人, 西 秀人, 岩崎 博, 筒井俊二, 延與良夫 びまん性特発性骨増殖症患者に発生した脊椎損傷 脊柱靭帯骨化症に関する調査研究 平成 24 年度第 2 回班会議. 2012. 12

南出 晃人, 吉田 宗人, 河合 将紀, 山田 宏, 中川 幸洋, 岩崎 博. 脊柱靭帯骨化症の病態と手術 脊柱靭帯骨化症に対する低侵襲手術の応用. 第 119 回 中部日本整形外科災害外科学会学術集会. 2012. 10; 中部日本整形外科災害外科学会雑誌 55 巻 秋季学会号 ;32, 2012.

河合 将紀, 吉田 宗人, 山田 宏, 橋爪 洋, 南出 晃人, 中川 幸洋, 岩崎 博, 野村 和教, 筒井 俊二, 岡田 基弘, 中尾 慎一, 木岡 雅彦 胸椎黄色靭帯骨化症に対する内視鏡下骨化摘出術の中期臨床成績. 第 41 回日本脊椎脊髄病学会. 2012. 10; Journal of Spine Research3 巻 3 号 243, 2012.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

骨性強直を呈した脊椎骨折の手術治療に関する研究

研究分担者 渡辺雅彦 東海大学整形外科学教授

研究要旨 骨性強直を伴う脊椎骨折患者が高齢化社会により増加している。骨性強直の脊椎骨折の特徴として骨折部の不安定性が高く神経症状を呈しやすいので外科的治療が選択されることが多い。今回我々は、当院で加療した骨性強直を伴う脊椎骨折の治療成績を検討したので報告する

A. 研究目的

後縦靭帯骨化症や強直性脊椎骨増殖症など骨性強直を呈した脊椎骨折患者の治療成績を検討した。

B. 研究方法

本研究は東海大学医学部附属病院で 2005 年から 2012 年までの期間で骨性強直を呈した脊椎骨折患者の治療成績を retrospective に検討した。

（倫理面での配慮）

研究対象者に対してのインフォームド・コンセント、患者の権利、守秘義務、プライバシーの保護に十分に留意した。

C. 研究結果

患者は 20 症例で平均年齢は 75 歳であった。頸椎 8 例、胸腰椎 11 例、頸胸椎 1 例に認めた。治療法は、頸椎では前方固定 1 例、後方固定 5 例、前後方固定 3 例施行し、前方固定の 1 例と後方固定の 1 例で術後早期転位を認めた。胸椎では全例後方固定のみ施行し、良好な整復固定が得られた。

D. 考察

骨性強直を伴う脊椎骨折は不安定であり保存治療では骨癒合が得られづらく遅発性神経麻痺を生じやすいと報告される。本症例でも胸椎 12 例中 3 例で遅発性神経麻痺を認め骨折部で黄色靭帯骨化を認めた。手術による固定方法は、頸椎で骨折転位無い例では後方固定単独で、骨折転位有る中で骨折部頭側の骨性強直が 2 椎間以上伴う症例は前後方固定術で、骨折部頭側の骨性強直が 1 椎間の

症例は後方固定単独で良好な整復固定が得られた。胸椎では上下 2 椎体の後方固定で良好な固定が得られた。

E. 結論

骨性強直を呈した頸椎骨折の中で、転位ある例は前後方固定が望まれるが、骨性強直が頭側 1 椎間の症例や、転位のない例では後方固定単独で良好な固定が得られた。胸椎骨折では後方固定のみで良好な固定が得られた。黄色靭帯骨化を合併している症例では、遅発性神経麻痺を呈す可能性がある事から、受傷時からの慎重な骨折部評価が肝要であると考えられた。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1.論文発表 なし

2.学会発表

「骨性強直を伴う頸椎骨折に対する治療戦略」

「強直性脊椎骨増殖症に合併した胸腰椎椎体骨折の手術治療の検討」

第 21 回日本脊椎インストゥルメンテーション学会

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3.その他 なし

X. 進行性骨化性線維異形成症(FOP)

FOP における筋損傷に伴う異所性骨化の機序に関する研究

研究分担者 片桐岳信 埼玉医科大学ゲノム医学研究センター病態生理部門 教授

研究要旨 進行性骨化性線維異形成症 (FOP) は、骨形成を促す BMP の I 型受容体 ALK2 の機能獲得型変異によって発症すると考えられる。FOP では、骨格筋組織の損傷が局所的な異所性骨化を誘発する。この機序を解析した結果、筋損傷時に BMP の II 型受容体の発現が増加し、これが変異 ALK2 をリン酸化によって活性化する可能性が示された。

A. 研究目的

進行性骨化性線維異形成症 (Fibrodysplasia ossificans progressiva, FOP) は、主に筋組織の中で異所性骨化が進行する遺伝性疾患で、2006 年、ヒト 2 番染色体上の BMP の I 型受容体をコードする ACVR1/ALK2 が責任遺伝子として同定された。これまでに我々は、FOP 症例で同定された変異 ALK2 が、リガンド非依存的に BMP の細胞内情報伝達系を活性化する機能獲得型変異であることを報告した。典型的 FOP 症例では、局所的な筋損傷によって急激な異所性骨化が誘発されることが知られている。そこで本研究では、FOP の変異 ALK2 の活性化における筋損傷の役割を検討した。その結果、筋損傷時に発現量の増加する BMP の II 型受容体による ALK2 のリン酸化が、BMP の細胞内情報伝達系の活性化に重要なことが明らかとなった。

B. 研究方法

筋再生は、マウスの前脛骨筋に cardiotoxin を投与して誘導した。投与 3 日後に前脛骨筋を抽出し、常法に従って全 RNA を抽出した後、cDNA に逆転写した。BMP の II 型受容体 (BMPR-II, ActR-II, および

ACTR-IIB) の発現は、SYBR Green 法によるリアルタイム PCR で定量化した。野生型および R206H 変異を導入した ALK2 のリン酸化レベルは、細胞抽出液を Phos-tag を添加した条件下でポリアクリルアミド電気泳動を行い、抗 V5 抗体を用いた Western blot 法で検出される ALK2 の移動度で解析した。ALK2 の活性は、C2C12 細胞におけるアルカリホスファターゼ (ALP) の誘導活性を指標に定量化した。

(倫理面での配慮)

なし。

C. 研究結果

マウスの前脛骨筋に cardiotoxin を投与すると、BMP の II 型受容体 mRNA の発現量が増加した。特に、BMPR-II の発現は、対照の PBS 投与群に比べて有意に増加した (図 1 A)。

発現の増加した BMPR-II の活性を、C2C12 細胞で検討した。BMPR-II 単独、あるいは野生型 ALK2 と共発現してもほとんど ALP 活性を誘導しなかったが、FOP の R206H 変異を有する ALK2 と共発現すると、C2C12 細胞の ALP 活性を相乗的に誘導した (図 1 B)。

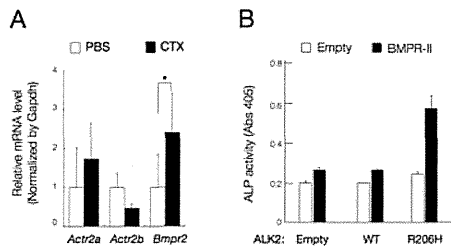


図1. 筋再生時のBMPR-II発現誘導とR206Hの活性化
(A)リアルタイム・PCR法によるBMPのII型受容体mRNA発現量の解析。(B)BMPR-IIの共発現による、ALK2(R206H)の活性化。

そこで、BMPR-II と ALK2 を共発現させた際の ALK2 のリン酸化レベルを検討した。R206H 変異体は、BMPR-II 非存在下でも野生型よりもリン酸化されていたが、BMPR-II を共発現させると 90%以上がリン酸化された。

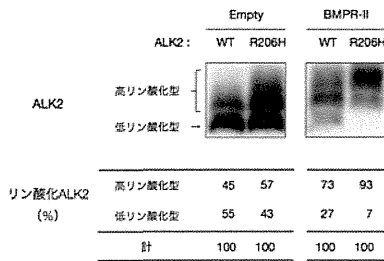


図2. BMPR-IIによるALK2のリン酸化レベルの比較
BMPR-IIと野生型(WT)またはR206H変異のALK2を共発現させた。細胞抽出液をPhos-tagを用いたPAGEで分離し、抗V5抗体でALK2を検出した。画像解析ソフトを用いて、高リン酸化型と低リン酸化型ALK2を定量化した。

ALK2 の GS ドメインに存在する 9 カ所のセリンとスレオニン残基を、それぞれアラニンとバリンに置換した変異体 (9AV) を作製し、BMPR-II によるリン酸化をと活性化を検討した。すると、9AV 変異を導入した ALK2 は、R206H 変異を有していても、BMPR-II によるリン酸化をほとんど受けなかった。さらに、この変異体を BMPR-II と C2C12 細胞に共発現しても、ALP 活性の誘導は認められなかった。

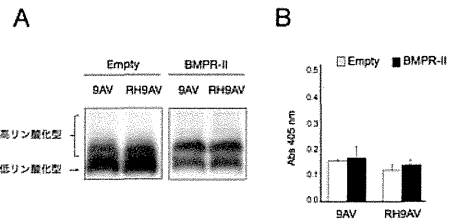


図3. GSドメイン変異体のBMPR-IIによる活性化
BMPR-IIとGSドメイン変異体(9AVおよびRH9AV)の共発現による、ALK2のリン酸化レベル(A)とALP誘導活性(B)。

D. 考察

FOP 症例では、遺伝的な ALK2 の変異が認められている。これまで、この ALK2 変異体は構成的活性型変異と考えられてきた。しかし、FOP 症例では筋損傷によって局所的な異所性骨化が誘導されることが知られており、遺伝的な ALK2 の変異に加えて、さらに BMP シグナルを活性化する機序の存在が示唆された。

本研究では、マウスの筋再生モデルを用いて BMP の II 型受容体の 1 種である BMPR-II の mRNA レベルが筋損傷後に増加することを見いだした。BMPR-II と FOP の R206H 変異 ALK2 を共発現すると、ALK2 のリン酸化が更新すると共に、ALP の誘導活性が亢進した。一方、ALK2 のリン酸化部位を変異させると、BMPR-II による活性化は消失した。これらの結果は、R206H は II 型受容体によってリン酸化を受けやすい変異体であり、筋損傷によって II 型受容体の発現量が増加することが、FOP の急激な異所性骨化の一因である可能性が示唆する。従来、ALK2 の活性阻害薬が FOP の治療薬として検討されてきたが、II 型受容体の阻害も、新たな FOP 治療薬を提供する可能性が考えられる。

E. 結論

FOP の R206H 変異 ALK2 は、BMP の II 型受容体によるリン酸化と活性化を受けやすいことが、FOP の異所性骨化の原因である可能性が考えられる。

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記載。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ohte S, Kokabu S, Iemura S, Sasanuma H, Yoneyama K, Shin M, Suzuki S, Fukuda T, Nakamura Y, Jimi E, Natsume T, and Katagiri T. Identification and functional analysis of Zranb2 as a novel Smad-binding protein that suppresses BMP signaling. *J Cell Biochem* 113: 808-814, 2012.
- 2) Takahashi M, Katagiri T, Furuya H, and Hohjo H. Disease-causing allele specific silencing against the ALK2 mutants, R206H and G356D, in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Gene Ther* 19: 781-785, 2012.
- 3) Katagiri T. Recent topics in fibrodysplasia ossificans progressiva. 54: 119-123, 2012.
- 4) Shin M, Ohte S, Fukuda T, Sasanuma H, Yoneyama K, Kokabu S, Miyamoto A, Tsukamoto S, Hohjoh H, Jimi E and Katagiri T. Identification of a novel BMP-inducible transcript, BIT-1, by utilizing the conserved BMP-responsive elements in the Id genes. *J Bone Miner Metab*, in press.

5) Yamamoto R, Matsushita M, Kitoh H, Masuda A, Ito M, Katagiri T, Kawai T, Ishiguro N, Ohno K. Clinically applicable antianginal agents suppress osteoblastic transformation of myogenic cell and heterotopic ossification in mice. *J Bone Miner Metab*, in press.

6) 片桐岳信. レチノイン酸受容体- γ アゴニストによる異所性骨化の強力な阻害. *Olive* 2: 192-194, 2012.

7) 片桐岳信. BMP シグナルと骨形成・炎症. *Clinical Calcium* 22: 1677-1683, 2012.

7) 片桐岳信. 進行性骨化性線維異形成症 (FOP). *Bone Joint Nerve*, 印刷中.

2. 学会発表

- 1) 片桐岳信. 筋肉が骨になるメカニズム. *Clinical Science Forum* (2012年5月19日、東京)
- 2) 片桐岳信. 転写因子 Smad による細胞分化モデルの確立. 第11回松本ボーンフォーラム (2012年5月25日、長野)
- 3) Katagiri T, Tsukamoto S, Ohte S, Shin M, Yoneyama K, Fujimoto M, Sasanuma H and Miyamoto A: Smad-dependent intracellular signaling pathway regulates heterotopic bone formation induced by BMPs in skeletal muscle. *Gordon Research Conference on Muscle: excitation/contraction coupling* (June 3-8, 2012, Les Diablerets, Switzerland)
- 4) 塚本翔、大手聡、米山克美、藤本舞、

進正史、笹沼寛樹、自見英治郎、片桐岳信：BMP 及び TGF- β 特異的シグナルを伝達する構成的活性型 Smad の解析. 第 30 回日本骨代謝学会学術集会 (2012 年 7 月 19-21 日、東京)

5) 大手聡、藤本舞、米山克美、笹沼寛樹、進正史、塚本翔、福田亨、古株彰一郎、片桐岳信：I 型 BMP 受容体 ALK2 の活性化には II 型 BMP 受容体による GS ドメイン内 Thr203 のリン酸化が必須である. 第 30 回日本骨代謝学会学術集会 (2012 年 7 月 19-21 日、東京)

6) 米山克美、塚本翔、大手聡、笹沼寛樹、進正史、藤本舞、片桐岳信：BMP 受容体 ALK2 の Tet-On 誘導システムによる発現誘導細胞の樹立. 第 30 回日本骨代謝学会学術集会 (2012 年 7 月 19-21 日、東京)

7) 片桐岳信、進正史、大手聡、福田亨、笹沼寛樹、米山克美、古株彰一郎、宮本阿礼、塚本翔、自見英治郎：Id 遺伝子の BMP 応答領域の解析に基づく新規 BMP 応答転写産物の同定. 第 30 回日本骨代謝学会学術集会 (2012 年 7 月 19-21 日、東京)

8) 大手聡、藤本舞、米山克美、笹沼寛樹、進正史、塚本翔、福田亨、古株彰一郎、片桐岳信：進行性骨化性線維異形成症における変異型 BMP 受容体 ALK2 の活性化機構. 第 19 回 BMP 研究会 (2012 年 7 月 22 日、東京)

9) 塚本翔、大手聡、米山克美、藤本舞、進正史、笹沼寛樹、片桐岳信：BMP の異所性骨化を伝達する細胞内シグナルの解析. 第 19 回 BMP 研究会 (2012 年 7 月 22 日、東京)

10) 藤本舞、須田直人、片桐岳信. 進行

性骨化性線維異形成症から同定された新規 ALK2 変異体の機能解析. 第 54 回歯科基礎医学会 (2012 年 9 月 14-16 日、福島)
11) 片桐岳信. 変異型 Smad1/5/8 を用いた BMP 細胞内シグナルの解析. 第 54 回歯科基礎医学会 (2012 年 9 月 14-16 日、福島)

12) Satoshi Ohte, Mai Fujimoto, Katsumi Yoneyama, Hiroki Sasanuma, Masashi Shin, Sho Tsukamoto, Arei Miyamoto, Toru Fukuda, Shoichiro Kokabu, Takenobu Katagiri. Critical Role of ALK2 Phosphorylation at Thr203 in Activation by BMP type II Receptors. American Society for Bone and Mineral Research 2012 Annual Meeting (October 12-15, 2012, Minneapolis, Minnesota, USA)

13) Masashi Shin, Satoshi Ohte, Toru Fukuda, Hiroki Sasanuma, Katsumi Yoneyama, Shoichiro Kokabu, Sho Tsukamoto, Hirohiko Hohjoh, Eijiro Jimi, Takenobu Katagiri. Identification of a Novel BMP-inducible Transcript, BIT-1, by Utilizing the Conserved BMP-Responsive Elements in the Id Genes. American Society for Bone and Mineral Research 2012 Annual Meeting (October 12-15, 2012, Minneapolis, Minnesota, USA)

14) Sho Tsukamoto, Satoshi Ohte, Katsumi Yoneyama, Mai Fujimoto, Arei Miyamoto, Eiko Murata, Eijiro Jimi, Takenobu Katagiri. Linker Regions of Smad1/5/8 Regulate Bone-inducing

Activity of BMPs. American Society for
Bone and Mineral Research 2012 Annual
Meeting (October 12-15, 2012,
Minneapolis, Minnesota, USA)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

進行性骨化性線維異形成症(FOP)における顎顔面形態・咬合に関する研究

研究分担者 須佐美 隆史

東京大学医学部附属病院 顎口腔外科・歯科矯正歯科 准教授

研究要旨 進行性骨化性線維異形成症(FOP)患者において開口障害が成長発育期に生じると、顎顔面骨格の成長や咬合に異常をきたす可能性がある。本研究では、FOP患者の顎顔面骨格形態、咬合を調べた。その結果、顎関節・筋突起の形態異常、小下顎、上顎前突がみられ、FOPの二次的症状である可能性を示した。

A. 研究目的

進行性骨化性線維異形成症(FOP)患者において開口障害を成長発育期に生じると、顎顔面骨格の成長や咬合に異常をきたす可能性がある。本研究は、FOP患者の顎顔面骨格形態、咬合の特徴を明らかにし、成長に伴う変化を調べることを目的とした。

B. 研究方法

開口障害を示す男性FOP患者について、8歳から21歳までの成長に伴う変化を調べた。資料は診療上採取した、顔面・口腔内写真、歯列模型、頭部X線規格写真とした。研究にあたっては、患者および家族の全面的な同意と協力を得た。

C. 研究結果

顔貌は下顎の後退を示し、顔面骨格はⅡ級(ANB 10.1°)で上顎の前方位と小下顎を示した。咬合は著しい上顎前突(overjet 9.5mm、overbite 5mm、Angle Class II)であった。下顎筋突起部の異所性骨化がみられ開口障害の原因となっており、下顎頭の平坦化がみられた。こうした特徴は成長に伴い大きく変化することはなかった。また、大白歯の埋伏・萌出異常を示した。

D. 考察

患者は著しい上顎前突を示したが、大きいoverjetが食物摂取に有利に働いていたため歯科矯正治療は行わなかった。下顎頭の変性に伴う小下顎が上顎前突の一因と考えられ、成長に伴い生じた大白歯の埋伏・萌出異常も小下顎による萌出余地不足により引き起こされたことが考えられた。

E. 結論

顎関節・筋突起の形態異常、小下顎、上顎前突がみられ、FOPの二次的症状である可能性を示した。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

論文発表

Susami T, Mori Y, Tamura K, Ohkubo K, Nagahama K, Takahashi N, Uchino N, Uwatoko K, Haga N, Takato T. Facial morphology and occlusion of a patient with fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP): a case report. *Special Care in Dentistry* 32(4): 165-170, 2013.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業））
分担研究報告書

小児一過性頸椎椎間板石灰化症における炎症性石灰化パターンと治療経過の特徴
FOP における骨化進行の制御の可能性に関する研究

研究分担者 神菌 淳司 北九州市立八幡病院 小児救急センター長

研究要旨 進行性骨化性線維異形成症（FOP）では、乳幼児より頸痛の固定と背側の骨化癒合が進行し、幼児から学童期以降に Flare Up と呼ばれる軟部組織の炎症性変化の後に脊柱筋や背部筋に骨化が進行する。今回我々は外傷後の頸痛症を主訴に来院し小児一過性頸椎椎間板石灰化症の学童期症例 3 例を経験した。症例の臨床経過を振り返り、自然治癒していく過程を画像上検討した。今後、治癒経過を辿らない FOP における石灰化（骨化）に対する有効な治療法がない現状では、小児一過性頸椎椎間板石灰化症に対して有効と報告されている H2blocker の臨床応用の可能性を考察した。

A. 研究目的

外傷後の頸痛症を主訴に来院し小児一過性頸椎椎間板石灰化症の学童期症例 3 例を経験した。症例の臨床経過を振り返り、自然治癒していく過程を画像上検討した。今後、治癒経過を辿らない FOP における石灰化（骨化）に対する有効な治療法がない現状では、小児一過性頸椎椎間板石灰化症に対して有効と報告されている H2blocker の臨床応用の可能性を考察した。

B. 研究方法

当院小児救急センターで経験した単純 X 線および CT により画像上、小児一過性頸椎椎間板石灰化症と診断した 3 例の発症機転および臨床経過と検査成績・予後を後方視的に検討した。

C. 研究結果

症例 1：5 歳男児 来院 3 日前の早朝より頸痛を訴え、下方への屈曲により痛みが増強していた。徐々に増悪し、発熱（37.5 程度）も伴い救急外来を受診した。来院時頸

椎 CT では、C2/C3 C3/C4 椎間板に石灰化を伴っていた。（図 1-6 参照）

症例 2 6 歳女児 来院 3 日前より頸部痛を訴えていた。頸痛の増強に伴い斜頸も認めためたので救急外来を受診した。頸部 CT では、C5/C6 椎間腔に石灰化が散見され、椎体の扁平化と顎二腹筋から頸部にかけてリンパ節腫大を認めた。頸椎 MRI では同部位に前十字靭帯への炎症の波及が示唆された。（T1WI 低信号 T2WI 低信号）。経過中 38 度台の発熱を呈していた。

症例 3 9 歳女児 来院同日より右頸部痛と斜頸を認めた。体動により嘔吐の誘発、歩行できない状態で来院した。C7/Th1 Th1/Th2 椎間腔に石灰化を認めた。

D. 予後・臨床経過と薬物療法の可能性の考察

症例 1 および 2 に対して画像所見より小児一過性頸椎椎間板石灰化症と早期診断した。入院後より疼痛管理としてアセトアミノフェンを使用し、H2blocker（商品名：タ

ガメット（一般名：シメチジン）を400mg/dayの連日投与を開始した。両例ともに約2週間の経過で画像上の石灰化の改善を認めた。症例3については無治療経過観察としたが、再発や増悪なく軽快した。

小児一過性頸椎椎間板石灰化症は、あま、何らかの感染や外傷を誘因として発症し、椎体内の骨化因子が髄核内へ運搬され石灰化を生じると推測されているが、石灰化のメカニズムは不明である。二次的に生じた髄核内圧の上昇は、線維輪や椎間板周囲へと石灰化部位を排圧し脱出させる結果となり、組織炎症を牽き起こすと考えられている。一般に3週間以内60%、6ヵ月以内に95%が画像所見上石灰化の消失が確認できる。隣接椎体の扁平化を来した症例では改善するのに数年を要するとされている。

石灰化病変に対する石灰沈着縮小を期待してH2blockerを投与した。副甲状腺細胞に存在するH2受容体に作用し、PTHの分泌を介してカルシウム代謝への制御や骨格筋に分布する血管に存在するH2受容体直接作用し、石灰化の消失に作用すると考えられている。

E. 結論

FOPに対するH2BLOCKER使用経験は乏しく、炎症を契機に進展する骨化の制御に働く可能性が示唆される。小児一過性頸椎椎間板石灰化症の石灰化消失のメカニズムやH2BLOCKER作用機序を今後解析することは、FOPの骨化のメカニズムとその薬物による制御の可能性を寄与すると考えられる。

FOPの責任分子であるBMPのI型受容体の小児一過性頸椎椎間板石灰化症における役割すなわち分子機能の解明を今後検討していく予定である。

F. 健康危険情報
総括研究報告書にまとめて記載。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

発熱と斜頸を主訴とした小児一過性頸椎椎間板石灰化症の1症例

小野 友輔, 神菌 淳司, 富田 一郎, 西野 裕, 金 奉吉, 松島 卓哉, 山根 浩昌, 今村 徳夫, 石橋 紳作, 牧 隆司, 天本 正乃, 市川 光太郎

日本小児科学会雑誌(0001-6543)116巻8号
Page1272(2012.08)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

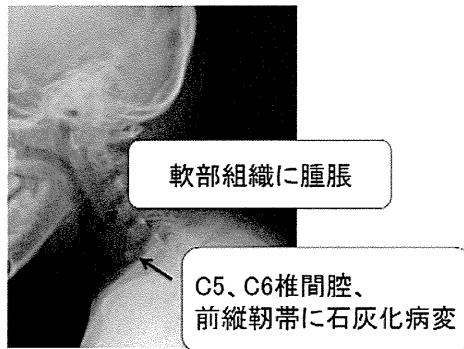
2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

症例1：画像所見：頸部単純X線写真

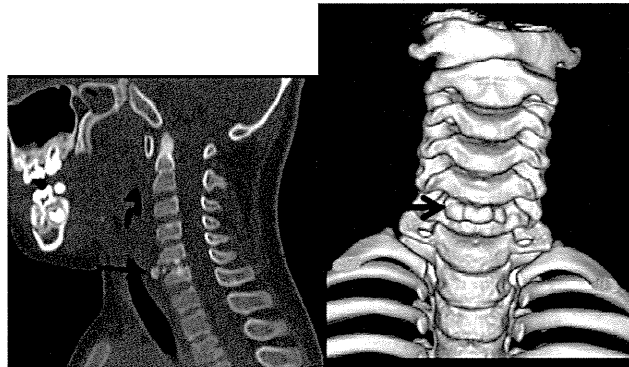


12/05/17

北九州市立八幡病院小児救急センター

1

症例1：画像所見：頸部CT

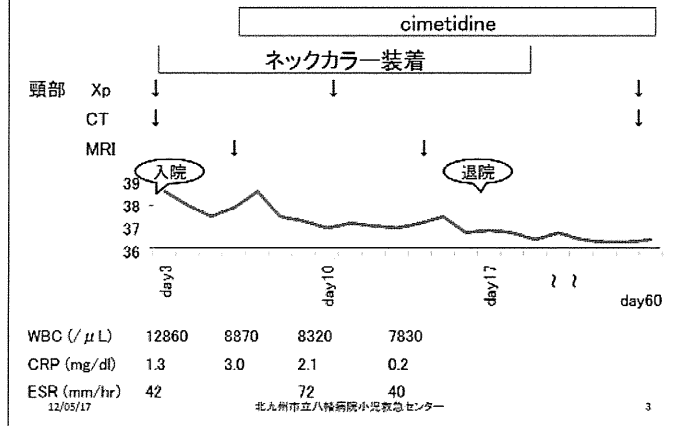


12/05/17

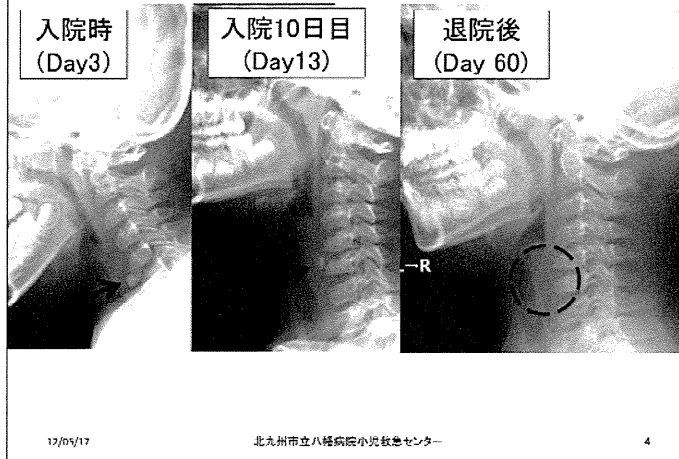
北九州市立八幡病院小児救急センター

2

症例1 入院後経過



症例1 単純X線の推移



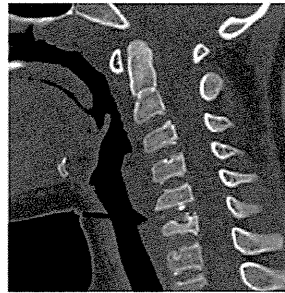
症例1 CT所見の推移

入院時 (Day3)



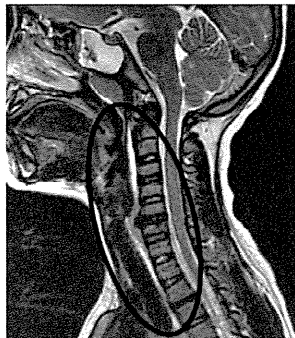
北九州市立八幡病院小児救急センター

退院後 (Day 60)



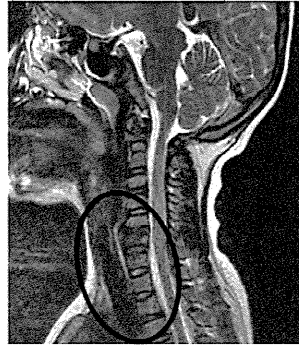
症例1 MRI所見の推移

入院時 (Day4)



北九州市立八幡病院小児救急センター

治療中 (Day 14)



進行性骨化性線維異形成症に対するマレイン酸ペルヘキシリンの治療経験

研究分担者 鬼頭浩史 名古屋大学整形外科講師

研究要旨：既認可薬のオフラベル効果を期待した網羅的スクリーニング法にて、マレイン酸ペルヘキシリン（PexSig）がFOPの細胞モデルにおけるBMPシグナルを抑制することを確認した。5名のFOP患者にPexSigを1年間で内服投与し、その後1年間休薬してPexSigの安全性および有効性を検討した。結果、薬剤血中濃度の安全域を保ちながらPexSigを投与したため、投与量は100mg/週から200mg/日まで大きな個人差を認めたが、薬剤に起因すると思われる副作用はなかった。投薬後期に2例にflare upを伴った異所性骨化を認め、flare upに連動して血清中のアルカリフォスファターゼ、骨型アルカリフォスファターゼの上昇を認めた。その他の3例ではflare up、血清マーカーの変化、および全身骨量の増加は認めなかった。PexSigは血中濃度モニタリング下での安全性は証明されたが、FOPにおける骨化抑制効能は充分ではない。

A. 研究目的

FOPはBMP受容体の活性型変異により発症するため、BMPシグナルの抑制が治療ターゲットとなる。我々は既存薬のスクリーニングにより、狭心症などで使用経験のあるカルシウム拮抗薬、マレイン酸ペルヘキシリン（PexSig）がBMPシグナルの転写因子Id1のプロモーター活性およびmRNAの発現を抑制し、アルカリフォスファターゼ活性、さらには細胞内でのSmadのリン酸化も濃度依存性に抑制することを示した。また、crude-BMPを用いた異所性骨化ラットでは、PexSig投与により骨化が抑制された。PexSigのFOPにおける骨化予防薬としての可能性を検討した。

B. 研究方法

名古屋大学病院倫理委員会の承認を得たのち、18歳から36歳のFOP症例5例に1

年間ペルヘキシリンを投薬し、その後1年間休薬した。血中濃度をモニタリングしながら薬剤の量を決定し、副作用の有無および定期的な血液検査により安全性を評価した。一方、flare upの有無、血清中の骨形成マーカー（アルカリフォスファターゼ：ALP、骨型アルカリフォスファターゼ：BAP、オステオカルシン：OC）の測定、および全身CTによる骨量の推移をもって有効性を検討した。

C. 研究結果

肝腎機能障害を含め、薬剤に起因する副作用はなかった。安全域を保ちながら薬剤を投与したところ、投与量は1日200mgのものから1週間で100mgのものまで個人差が大きかった。症例1、4、5は明らかな症状を示さなかったが、症例2、3では投薬後期にflare upを認めた。また症例3では、